

# Uma revisão de opções de tratamento em câncer de mama Her2-low e proposta de algoritmo de sequenciamento de tratamento

Cancer, 2023 Sep 15;129(18):2773-2788  
doi: 10.1002/cncr.34904.

Historicamente, o status HER2 foi definido de forma binária, onde níveis elevados de expressão e/ou amplificação eram classificados como HER2-positivo, e os demais sendo classificados como HER2-negativo. No entanto, a categoria HER2 negativo é um espectro que vai da ausência de expressão de HER2 (score zero) para tumores com baixo níveis de expressão, recentemente classificados como HER2-low e definidos como HER2-1+ e HER2-2+ pelo exame de imunohistoquímica. Embora já tenha sido previamente descrito na literatura, a implicação terapêutica do subtipo HER2-low ainda é desconhecida.

Aproximadamente 15 a 20% dos casos de câncer de mama são HER2-positivos, e aproximadamente 50% dos casos são estimados ser HER2-low, expandindo um potencial de pacientes candidatas a receber uma terapia alvo anti-HER2. O estudo fase 3 denominado NSABP-B47 avaliou o uso de terapia alvo com trastuzumabe em pacientes HER2-low, e não foi identificado de forma significativa benefício clínico.

Entretanto, o estudo fase 3 DESTINY-Breast 04 investigou o uso de um anticorpo droga conjugada (ADC – trastuzumab-deruxtecan T-DXd) como terapia alvo em pacientes HER2-low no cenário metastático em pacientes previamente tratadas, demonstrando ganho significativo em sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS). Este estudo foi uma quebra de paradigma no tratamento de câncer de mama HER2-low, e estabeleceu um novo “standard of care” neste cenário.

A utilidade do T-DXd nos casos de câncer de mama avançado com diferentes níveis de expressão do HER2 (incluindo HER2-0) está sendo avaliada no estudo fase 2 DAISY trial.

Os tumores HER2-low compreendem um grupo heterogêneo de tumores que podem ter receptores hormonais positivos ou negativos, que se diferem na sua natureza clínica, biologia tumoral, prognóstico, e resposta a diferentes tratamentos.

### **O que é HER2-low?**

Her2-low são um grupo de tumores que pelo exame de imunohistoquímica apresentam score 1+ ou 2+ com teste de hibridização in situ (ISH) negativo.

Em geral este grupo apresenta menos tumores grau 3, níveis mais baixos de proliferação celular, e menos mutação TP53.

### **Agentes anti-HER2 clinicamente testados em HER2-low**

Diversos estudos com anticorpos monoclonais como o trastuzumabe, pertuzumabe e margituximabe não conseguiram demonstrar benefício em pacientes HER2-low.

T-DXd demonstrou benefício clínico, em pacientes com câncer de mama HER2-low, comparado com quimioterapia a escolha do oncologista em pacientes com doença metastática previamente tratadas.

Sacituzumabe govitecam é um novo ADC que vêm sendo testado tanto no cenário HER2-low receptor de hormônio negativo (TN HER2-low) como em receptor de hormônio positivo (Luminal like Her2-low).

### **Outras drogas da classe ADC que vem sendo testadas em tumores HER2-low são:**

- datopotamabe deruxtecan (Dato-DXD)
- trastuzumabe-duocarmazine
- disitamabe vedotin

Outra combinação que está sendo testada em HER2-low é a associação de um agente anti-HER2 com imunoterapia (BEGONIA trial).

**Direções futuras em conclusões:**

Com o surgimento de dados promissores desta classe de droga ADC nos tumores HER2-low, um novo rumo surge para o tratamento desta potencial entidade.

Futuramente será necessário comparar a eficácia de novas drogas anti-HER2 com o T-DXd para determinar o melhor sequenciamento de tratamento para atingir o máximo de benefício clínico em tumores HER2-low.



## Dr. Erik Paul Winnikow

Especialidade:  
Mastologia - Criciúma / SC